



## Cytogénétique des carcinomes rénaux [Cytogenetics profiles of renal carcinoma]

Frédéric Dugay, Julien Dagher, Grégory Verhoest, Catherine Henry, Sylvie Jaillard, Yannick Arlot-Bonnemains, Karim Bensalah, Cécile Vigneau, Nathalie Rioux-Leclercq, Marc-Antoine Belaud-Rotureau

### ► To cite this version:

Frédéric Dugay, Julien Dagher, Grégory Verhoest, Catherine Henry, Sylvie Jaillard, et al.. Cytogénétique des carcinomes rénaux [Cytogenetics profiles of renal carcinoma]. *Morphologie*, 2014, 98 (320), pp.1-7. 10.1016/j.morpho.2014.02.006 . hal-01025708

**HAL Id: hal-01025708**

**<https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-01025708>**

Submitted on 18 Jul 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## **Cytogenetics profiles of renal carcinoma**

## **Cytogénétique des carcinomes rénaux**

F Dugay<sup>a,e</sup>, J Dagher<sup>b,e</sup>, G Verhoest<sup>c,e</sup>, C Henry<sup>a</sup>, S Jaillard<sup>a</sup>, Y Arlot-Bonnemains<sup>c</sup>, K Bensalah<sup>c</sup>, C Vigneau<sup>d,e</sup>, N Rioux-Leclercq<sup>b,e</sup>, MA Belaud-Rotureau<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup>Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, CHU de Rennes, 35000, France

<sup>b</sup>Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Rennes, 35000, France

<sup>c</sup>Service d'Urologie, CHU de Rennes, 35000, France

<sup>d</sup>Service de Néphrologie, CHU de Rennes, 35000, France

<sup>e</sup>UMR 6290 IGDR- Cancer du Rein-BIOSIT, Faculté de Médecine-Rennes, 35000, France

## **Correspondance**

Pr. Marc-Antoine Belaud-Rotureau

Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, Hôpital Pontchaillou

2, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex France

Tel: 00-33-(0)2-99-28-43-89; Fax: 00-33-(0)2-99-28-43-90

**E-mail:** [marc-antoine.belaud-rotureau@univ-rennes1.fr](mailto:marc-antoine.belaud-rotureau@univ-rennes1.fr)

## **Abstract**

Renal carcinomas are histologically and prognostically heterogeneous. Genomic as well as chromosomal studies of these tumors have permitted a better comprehension of molecular mechanisms implicated in their development and progression. The most frequent histological sub-types are characterized by recurrent cytogenetic abnormalities, such as the loss of the chromosome 3 short arm involving a VHL gene copy in clear cell renal carcinomas, or trisomies 7 and 17 in papillary renal cell carcinomas. New histological sub-types like renal carcinomas associated with Xp11.2 translocations have also been individualized. Besides diagnosis, some chromosomal aberrations like the loss of a short arm of chromosome 9 in different renal carcinoma histological sub-types have a worse prognostic impact. The identification of chromosomal shuffles contributes in backing histological diagnosis and in precising the individual prognosis of patients. This review describes chromosomal abnormalities associated to renal carcinomas and their impact for an accurate classification of these tumors and the evaluation of their prognosis.

**Key words:** renal carcinoma, cytogenetics, karyotype, histological sub-type, prognosis.

## Résumé

Les carcinomes rénaux sont un groupe hétérogène de tumeurs sur le plan histologique et pronostique. Les études génomiques et chromosomiques de ces cancers ont permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement et la progression tumorale. Les sous-types histologiques les plus fréquents sont caractérisés par des anomalies cytogénétiques récurrentes, telles que la perte du bras court d'un chromosome 3 emportant une copie du gène *VHL* dans les carcinomes rénaux à cellules claires ou les trisomies 7 et 17 dans les carcinomes rénaux tubulo-papillaires. De nouveaux sous-types histologiques comme les carcinomes rénaux associés aux translocations impliquant la région Xp11.2 ont également pu être individualisés. Parallèlement au diagnostic, certaines anomalies chromosomiques comme la perte du bras court d'un chromosome 9 ont un impact pronostique péjoratif pour différents sous-types histologiques de carcinomes rénaux. La mise en évidence des remaniements chromosomiques contribue ainsi à étayer le diagnostic histologique et à préciser le pronostic individuel des patients. Cette revue décrit les anomalies chromosomiques associées aux carcinomes rénaux et leur impact pour la classification précise de ces tumeurs et l'évaluation de leur pronostic.

**Mots clés :** carcinome rénal, cytogénétique, caryotype, sous-type histologique, pronostic

## Introduction

Le carcinome rénal représente 90 à 95% de la totalité des tumeurs du rein [27]. Il s'agit du 7<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme. En France, environ 12 000 nouveaux cas sont dénombrés tous les ans avec un nombre de décès estimé à 3800 [23]. Les hommes sont plus souvent atteints avec un sex-ratio de 2 et l'âge moyen au diagnostic se situe aux alentours de 60 ans. Certains facteurs de risque sont identifiés, avec parmi eux, la maladie de Von Hippel Lindau (VHL), le tabagisme, l'obésité, l'insuffisance rénale chronique, la dialyse [13].

L'organisation mondiale de la santé (OMS) distingue différents sous-types histologiques de carcinomes rénaux [45]. Les plus fréquents sont les carcinomes rénaux à cellules claires (ccRCC) (70% des cas). Les autres tumeurs sont représentées par le carcinome tubulo-papillaire (15%), le carcinome chromophile (5%), le carcinome des tubes collecteurs (1,5%) et une tumeur bénigne, l'oncocytome (5%). Cette classification histologique est utilisée pour le diagnostic. Ces dernières années l'apport de la cytogénétique a permis la reconnaissance de nouveaux sous-types de carcinomes rénaux comme le carcinome rénal avec translocation impliquant la région Xp11.2 (*TFE3*) [4,47]. L'évaluation du pronostic individuel et la thérapeutique des patients atteints d'un carcinome rénal repose sur la prise en compte de facteurs cliniques (performans status), histo-pathologiques (type cellulaire, architecture tumorale, taille tumorale, stade TNM, grade nucléaire de Fuhrman) et biologiques. L'analyse génétique de ces tumeurs a permis d'associer des anomalies chromosomiques aux différents sous-types histologiques tumoraux comme la perte du bras court d'un chromosome 3 dans le ccRCC [32]. Les analyses chromosomiques et moléculaires se sont ainsi avérées utiles pour préciser le pronostic et orienter les cliniciens dans le choix du traitement et l'amélioration du suivi des patients [25,35]. Nous présentons ici les anomalies cytogénétiques associées aux différents sous-types de carcinomes rénaux ainsi que leur importance pour le diagnostic et le pronostic.

## **Le carcinome rénal à cellules claires (ccRCC)**

Il représente environ 70% des carcinomes rénaux. Dans la grande majorité des cas, les ccRCC apparaissent *de novo*. Plus rarement, la maladie de VHL, pathologie héréditaire à transmission autosomique dominante, peut être évoquée chez des sujets jeunes atteints de ccRCC [44]. Que ce soit dans les formes sporadiques ou héréditaires, une anomalie du gène *VHL* localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p25) est fréquemment retrouvée (Figure 1 et Table 1). Elle a pour conséquence une inactivation de ce gène par délétion, mutation ou hyperméthylation du promoteur [50,66]. L'absence de la protéine pVHL ou la diminution de son expression est ainsi impliquée dans les phases initiales de tumorigénèse des ccRCC [30]. A l'état physiologique, la protéine suppresseur de tumeur pVHL est capable d'ubiquitinyler la protéine HIF (hypoxia inductible factor) provoquant ainsi sa dégradation par le protéasome. La protéine HIF est un facteur de transcription induisant l'expression de nombreux gènes importants dans la régulation de l'angiogenèse (*VEGF*, *PDGF*), la croissance cellulaire (*TGF-β*), ou la survie cellulaire (*CA IX*). En situation d'hypoxie ou lorsque le gène *VHL* est muté ou délété, HIF est stabilisé et est alors libre d'induire l'expression de ses gènes cibles comme le *VEGF* et le *PDGF* qui codent pour des protéines impliquées dans la néoangiogenèse tumorale, favorisant ainsi la croissance tumorale et l'extension à distance. La connaissance de ces mécanismes a conduit au développement de molécules anti-angiogéniques ciblant les voies moléculaires impliquées dans la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose (VHL / HIF / VEGF / MAPK) [19].

La délétion du bras court d'un chromosome 3 est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente (plus de 70% des cas) des ccRCC sporadiques et les distingue des autres sous-types de carcinomes rénaux [32]. Cette délétion est associée à une amélioration de la survie chez des patients atteints de ccRCC [41].

D'autres anomalies cytogénétiques ayant un impact pronostique favorable ont été répertoriées dans les ccRCC. Le gain de la région 5q31-qter est associé à une augmentation de la survie chez des patients atteints de ccRCC à haut grade de malignité [21]. Le gène de l' $\alpha$ -caténine *CTNNA1* est localisé sur le bras long du chromosome 5 en 5q31 et code pour une protéine jouant un rôle central dans l'organisation structurale et fonctionnelle des contacts intercellulaires au sein des épithéliums. Shimazui *et al.* ont montré une association entre la diminution de l'expression de cette protéine par immunohistochimie et un pronostic défavorable chez des patients atteints d'un carcinome rénal localisé [59]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'impact pronostique favorable des gains de *CTNNA1* dans les ccRCC.

Inversement, certains déséquilibres chromosomiques sont associés à une diminution de la survie globale et de la survie spécifique à la maladie dans les ccRCC : perte d'un chromosome 4 ou de son bras court (4p), perte d'un chromosome 14 ou délétion sur le bras long (14q) et perte du bras court du chromosome 9 (9p) [33]. Parmi ces anomalies, seules les délétions 9p ont été retenues comme facteur pronostique indépendant [33]. Cette délétion emporte de nombreux gènes et en particulier des gènes suppresseurs de tumeurs tels que *p16* et *mdm2* ainsi que d'autres gènes importants dans le métabolisme cellulaire comme l'anhydrase carbonique IX (*CAIX*). La protéine codée par ce gène est impliquée dans la régulation du pH dans des conditions hypoxiques. Une diminution de son expression est associée à une survie globale plus courte chez des patients atteints de ccRCC métastatiques [50,56]. Récemment, Wondergem *et al.* ont montré que la surexpression de la protéine PTTG1 (pituitary tumor transforming gene) dont le gène est localisé sur le bras long du chromosome 5 (5q33.3) est associée à une agressivité tumorale et un mauvais pronostic dans le ccRCC [65].

En plus de la délétion 3p et des gains en 5q, la perte du chromosome Y et la trisomie 7 sont des anomalies chromosomiques fréquemment observées dans les ccRCC [21,33]. Kovacs et

Frisch ont ainsi retrouvé 14 cas avec une perte du chromosome Y dans une série de 39 ccRCC chez des patients homme [36]. Ces anomalies chromosomiques sont aussi observées dans d'autres cancers. La perte du chromosome Y a ainsi été détectée dans de nombreuses tumeurs bénignes ou malignes : cancer de la prostate [7], cancer de la vessie, lymphomes [54]. Après analyse multivariée, elle est plus fréquente dans des ccRCC agressifs avec un grade nucléaire de Furhman et un stade T élevés, une taille tumorale importante ainsi qu'en cas de métastases à distance [33]. La perte du chromosome Y est cependant associée à une augmentation de la survie sans progression chez les patients atteints de ccRCC métastatiques [33]. Une trisomie du chromosome 7 est observée dans de nombreuses tumeurs bénignes et malignes [5,6]. Cette anomalie n'a pas de valeur pronostique connue dans les ccRCC. Des gains du bras long du chromosome 8 sont également observés dans les tumeurs rénales. Dans une étude récente portant sur 336 patients atteints de ccRCC, Klatte *et al.* ont montré une association entre un gain sur le bras long d'un chromosome 8 (8q) et un risque augmenté de métastases et de décès chez les patients [34]. Les analyses multivariées ont identifié ce gain comme un facteur pronostique péjoratif indépendant. Ce gain est rapporté dans de nombreuses tumeurs malignes et identifié comme facteur de mauvais pronostic [16,58,64]. L'oncogène *c-MYC* localisé en 8q24 pourrait être impliqué dans l'évolution clinique défavorable chez ces patients.

### **Le carcinome tubulo-papillaire (pRCC)**

Il représente environ 15% de l'ensemble des carcinomes rénaux et se répartit en deux sous-types. Le sous-type 1 est associé à des grades de Furhman bas, alors que le sous-type 2 le plus agressif est associé à des grades de Furhman élevés (3 ou 4) [53]. La majorité des pRCC sont sporadiques. Cependant, deux formes héréditaires existent. Le carcinome tubulo-papillaire héréditaire est caractérisé par la présence d'une mutation de l'oncogène *MET* (7q31). Le rôle



oncogénique de *MET* a été confirmé par des études montrant une duplication de l'allèle muté chez des patients atteints de ce syndrome héréditaire [26,67]. La deuxième forme est le syndrome héréditaire HLRCC (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer) provoqué par une mutation dans le gène de la fumarate hydratase [49].

Comme pour les ccRCC, les trisomies 7 sont très fréquentes dans la forme héréditaire de pRCC avec des duplications de l'allèle muté du gène *MET*. Les formes sporadiques montrent très fréquemment des trisomies 7 et des pertes du chromosome Y [9,28,40]. Les anomalies cytogénétiques des pRCC ne sont cependant pas toutes identiques à celles des ccRCC [38]. La trisomie 17, présente dans plus de 80% des pRCC permet de les distinguer sur le plan cytogénétique des ccRCC et peut être utilisée comme marqueur diagnostique [14] (Table 1). Ces anomalies regroupent les gains d'un chromosome 17 en entier, les isochromosomes 17q ainsi que les duplications de la région en 17q21 [20,38]. La perte du bras court d'un chromosome 9 a également été rapportée dans les pRCC [55]. Les délétions 9p sont associées au sous-type 2 le plus agressif [55] alors que les trisomies 7 et 17 sont associées au sous-type 1 [28]. Les autres anomalies cytogénétiques des pRCC correspondent à des gains du chromosome 8, du bras long des chromosomes 12, 16 et 20. Concernant le chromosome 20, des duplications intéressant les régions 20q11.2 et 20q13.2 sont fréquemment observées [51,52]. Les pertes concernent les chromosomes 18 et X, le bras court des chromosomes 1, 9, 11 ainsi que le bras long des chromosomes 4, 6, 13, 14 et 21 [10,24,42,57]. Bien que les délétions du bras court du chromosome 3 soient considérées comme caractéristiques des ccRCC, elles sont aussi observées dans de rares cas de pRCC [37]. Les mutations du gène *VHL* sont elles aussi très rares dans ces tumeurs.

### **Le carcinome rénal chromophile (cRCC)**

Seulement 5% des carcinomes rénaux sont classés en cRCC. Les anomalies cytogénétiques

très fréquemment retrouvées sont la perte combinée des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21 [11,61] (Table 1).

### **L'oncocytome rénal**

C'est une tumeur bénigne qui représente 5% environ de l'ensemble des carcinomes rénaux. Les anomalies cytogénétiques de ces tumeurs ne sont pas très bien caractérisées. Les pertes d'un chromosome 1, 14, X et du chromosome Y ont été rapportées (Table 1) [8,18,43]. En raison de la fréquente association entre oncocytome et anomalies du bras court du chromosome 1, la perte d'un gène suppresseur de tumeur dans cette région a été proposée comme événement génétique fondateur du développement de l'oncocytome rénal [18].

### **Le carcinome rénal des tubes collecteurs**

Le carcinome des tubes collecteurs est un carcinome rénal agressif représentant environ 1,5% de l'ensemble des tumeurs épithéliales rénales et touchant particulièrement les sujets jeunes. Les anomalies chromosomiques détectées, bien qu'elles soient variables d'une tumeur à l'autre, sont différentes de celles des ccRCC (déletion 3p, gain en 5q, perte du chromosome Y trisomie 7) et des pRCC (trisomie 7 et 17, perte du chromosome Y) [17]. Des pertes d'un chromosome 1, 6, 14, 15, 22 ainsi que du bras court d'un chromosome 8, du bras long d'un chromosome 13 ou 21 ont été mises en évidence dans les carcinomes rénaux des tubes collecteurs par de nombreuses études (Table 1) [12,60,62]. Steiner *et al.* ont ciblé la région minimale critique 1q32.1-32.2, délétée dans 57% à 69% des carcinomes des tubes collecteurs. Cette observation suggère la présence probable dans cette région de gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans la carcinogénèse de ces tumeurs [62]. A la différence des ccRCC, la perte du bras court d'un chromosome 3 est rarement détectée dans les carcinomes des tubes collecteurs [22,60].

## **Le carcinome rénal sarcomatoïde**

Le carcinome sarcomatoïde du rein est une variante rare du cancer du rein. Son incidence est estimée entre 1 et 13% de l'ensemble des tumeurs rénales [46]. Le diagnostic du carcinome sarcomatoïde est exclusivement histologique. Ni la clinique ni l'imagerie radiologique ne sont spécifiques. Ces tumeurs, indifférenciées, peuvent concerner différents sous-types de carcinomes rénaux. Une composante sarcomatoïde est ainsi observée dans une fraction des ccRCC et des pRCC. L'étude de ccRCC à composante sarcomatoïde a permis de montrer que les éléments sarcomatoïdes et les éléments carcinomateux à cellules claires dérivent de la même cellule progénitrice, et que l'hétérogénéité sur le plan génomique correspond à une évolution clonale différente au cours de la tumorigénèse [29]. La transformation sarcomatoïde est associée à des évolutions clonales sur le plan génomique et chromosomique variables d'un patient à l'autre. Ces tumeurs présentent généralement un caryotype complexe avec parfois la présence d'anomalies typiques des carcinomes rénaux dont elles dérivent [15]. Bien que certaines études aient suggéré un lien entre la mutation du gène suppresseur de tumeur *p53* et la transformation sarcomatoïde [48], les mécanismes moléculaires responsables de la transformation sarcomatoïde d'une tumeur rénale sont actuellement mal connus.

## **Le carcinome rénal associé à des translocations chromosomiques**

L'analyse cytogénétique a permis de mettre en évidence des sous-types de carcinomes rénaux associés à des translocations spécifiques. Une nouvelle entité a été individualisée dans la classification OMS 2004 : le carcinome rénal associé à une translocation impliquant la région Xp11.2. Les carcinomes porteurs de cette translocation représentent environ un tiers des carcinomes rénaux de l'enfant et du jeune adulte [2,3]. Ce sont des tumeurs caractérisées sur le plan histologique par une architecture papillaire et alvéolaire en proportion variable associé

à un phénotype spécifique avec la présence de calcifications et fréquemment de corps psammomateux. Différentes recombinaisons chromosomiques impliquant toutes le locus Xp11.2 ont été rapportées : t(X;1)(p11.2;q21), t(X;17)(p11.2;q25), t(X;1)(p11.2;p34), t(X;17)(p11.2;q23), der(17)t(X;17)(p11.2;q25) et inv(X)(p11;q12) (Table 1) [1,4]. Elles ont pour conséquence la formation d'un néogène de fusion entre le gène *TFE3* en Xp11.2 et un partenaire : *PRCC* (1q21), *ASPL* (17q25), *PSF* (1p34), *CLTC* (17q23), *ASPL* (17q25) ou *NonO* (Xq12). Le gène *TFE3* code pour un facteur de transcription ubiquitaire. Les gènes *PRCC* et *ASPL* sont impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire. Les réarrangements *PTFE3-PRCC* et *TFE3-ASPL* sont les plus fréquents. La protéine de fusion générée agirait comme un facteur de transcription intranucléaire aberrant, surexprimé par rapport au *TFE3* natif et serait impliquée dans les premières étapes de transformation néoplasique de ces tumeurs [2,63].

Une autre variante tumorale est associée à la translocation t(6;11)(p21;q13) (Table 1) [3]. Elle implique le gène *TFEB* en 6p21. Ces tumeurs sont extrêmement rares, moins de 30 cas ont été décrits dans la littérature à travers le monde. Au niveau histologique, elles se caractérisent par une architecture alvéolaire ressemblant à l'histologie d'un ccRCC typique. Le diagnostic est assurée par l'identification de la translocation t(6;11) sur le caryotype ou la détection de la surexpression de la protéine TFEB [3]. L'ensemble de ces tumeurs a été regroupé pour former les carcinomes rénaux associés à une translocation MiTF/TFE (Microphthalmia Transcription Factor / Transcription Factor E) [2]. Le pronostic de ces cancers est mal connu, surtout pour les rares cas porteurs d'une translocation impliquant *TFEB*. La translocation t(X;1) aurait néanmoins un impact pronostique plus favorable que la t(X;17) associée à des tumeurs plus agressives avec fréquemment des métastases multiples au moment du diagnostic [1].

## **Conclusion**

Les carcinomes rénaux sont un groupe hétérogène de tumeurs épithéliales avec des évolutions cliniques différentes. Les anomalies chromosomiques identifiées diffèrent selon le sous-type histologique de la tumeur. Certaines sont étroitement associées aux carcinomes rénaux comme la perte du bras court du chromosome 3 dans les ccRCC alors que d'autres, comme la perte du chromosome Y ou la trisomie 7, sont observées dans de nombreux autres cancers. Le rôle des anomalies cytogénétiques et moléculaires dans la carcinogenèse rénale n'est pas complètement élucidé. Cependant, de nombreux travaux ont permis de préciser le profil cytogénétique des différents sous-types de carcinome rénaux. La mise en évidence de ces remaniements en routine hospitalière par les techniques de cytogénétique chromosomique et moléculaire contribue à étayer le diagnostic histologique et à préciser le pronostic individuel. Le développement des nouvelles techniques d'étude du génome comme le séquençage haut débit pourrait contribuer à l'amélioration de notre compréhension des mécanismes moléculaires responsables de l'initiation et de la progression tumorale ainsi qu'à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

## Références

- [1] Argani P, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 2001;159:179-92.
- [2] Argani P, Ladanyi M. Translocation carcinomas of the kidney. *Clin Lab Med* 2005; 25:363-78.
- [3] Argani P, et al. Renal carcinomas with the *t*(6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):230-40.
- [4] Argani P, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1149-60.
- [5] Bardi G, et al. Trisomy 7 as the sole cytogenetic aberration in the epithelial component of a colonic adenoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;82:82-84.
- [6] Belge G, et al. A characteristic sequence of trisomies starting with trisomy 7 in benign thyroid tumors. *Hum Genet* 1994;94:198-202.
- [7] Breitkreuz T, et al. Genotypic characterization of prostatic carcinomas: a combined cytogenetic, flow cytometry and in situ hybridization study. *Cancer Res* 1993;53:4035-4040.
- [8] Brown JA et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of renal oncocytoma reveals frequent loss of chromosomes Y and 1. *J Urol* 1996;156:31-5.
- [9] Brown JA, et al. Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromosome loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158:370-4.
- [10] Brunelli M, et al. Gains of chromosomes 7, 17, 12, 16, and 20 and loss of Y occur early in the evolution of papillary renal cell neoplasia: a fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2003;16:1053-9.
- [11] Brunelli M, et al. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol* 2005;18:161-9.
- [12] Chao D, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol* 2002;167:71-4.
- [13] Chow WH, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N. Engl. J. Med.* 2000; **343**: 1305-11.
- [14] Corless CL, et al. Papillary renal cell carcinoma: quantitation of chromosomes 7 and 17 by FISH, analysis of chromosome 3p for LOH, and DNA ploidy. *Diagn Mol Pathol* 1996;5:53-64.

- [15] Dal Cin P, et al. Chromosome changes in sarcomatoid renal carcinomas are different from those in renal cell carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;134:38-40.
- [16] El Gammal AT, et al. Chromosome 8p deletions and 8q gains are associated with tumor progression and poor prognosis in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:56-64.
- [17] Fuzesi L, et al. Collecting duct carcinoma: cytogenetic characterization. *Histopathology* 1992;21:155-160.
- [18] Fuzesi L, et al. Losses of 1p and chromosome 14 in renal oncocytomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;160:120-5.
- [19] Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* (2007);57(2):112-25.
- [20] Glukhova L, et al. Overrepresentation of 7q31 and 17q in renal cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;22:171-8.
- [21] Gunawan B, et al: Prognostic impacts of cytogenetic findings in clear cell renal cell carcinoma: Gain of 5q31-qter predicts a distinct clinical phenotype with favorable prognosis. *Cancer Res* 2001;61:7731-7738.
- [22] Hadaczek P, et al. Losses at 3p common deletion sites in subtypes of kidney tumours: histopathological correlations. *Virchows Arch* 1996;429:37-42.
- [23] Hill C, Doyon F. The frequency of cancer in France: mortality trends since 1950 and summary of the report on the causes of cancer]. *Bull Cancer* 2008;95(1): p. 5-10
- [24] Hoglund M, et al. Dissecting karyotypic patterns in renal cell carcinoma: an analysis of the accumulated cytogenetic data. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;153:1-9.
- [25] Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. *J Clin Oncol* 2006;24:5593-5600.
- [26] Jeffers M, et al. Activating mutations for the met tyrosine kinase receptor in human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:11445-50.
- [27] Jemal A, et al. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
- [28] Jiang F, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol* 1998;153:1467-73.
- [29] Jones TD, et al. Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation. *Cancer* 2005;104: 1195-203.
- [30] Kim WY, Kaelin WG. Molecular pathways in renal cell carcinoma - rationale for targeted treatment. *Semin Oncol* 2006; 33: 588-95.
- [31] Klatte T, et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Exp Cell Res* 2001; 264: 117-25.

- [32] Klatte T, et al. Understanding the natural biology of kidney cancer: Implications for targeted cancer therapy. *Rev Urol* 2007;9:47-56 .
- [33] Klatte T, et al. Cytogenetic Profile Predicts Prognosis of Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Feb10;27(5):746-53.
- [34] Klatte T, et al. Gain of chromosome 8q is associated with metastases and poor survival of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2012 Dec 1;118(23):5777-82.
- [35] Knight DA, Stadler WM (2007) Prognostic factors in localized renal cell cancer. *BJU Int* 99:1212-1216.
- [36] Kovacs G, Frisch S. Clonal chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1989;49:651-9.
- [37] Kovacs G. Papillary renal cell carcinoma. A morphologic and cytogenetic study of 11 cases. *Am J Pathol* 1989;134:27-34.
- [38] Kovacs G, et al. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 1991 Jul;3(4):249-55.
- [39] Kovacs G. Molecular cytogenetics of renal cell tumors. *Adv. Cancer Res* 1993;62:89-124.
- [40] Kovacs G, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *JPathol*1997; 183:13-3.
- [41] Kroeger N, et al. Deletions of chromosomes 3p and 14q molecularly subclassify clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2013
- [42] Lau LC, et al. Cytogenetic alterations in renal tumors: a study of 38 Southeast Asian patients. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;175:1-7.
- [43] Lindgren V, et al. Cytogenetic analysis of a series of 13 renal oncocytomas. *J Urol* 2004;171:602-4.
- [44] Lonser RR, et al. Von Hippel-Lindau disease, *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.
- [45] Lopez-Beltran A, et al. 2004 WHO classification of the renals tumors of the adults. *Euro Urol* 2006, 49:798-805
- [46] Mian BM, et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal carcinoma. *J Urol* 2002; 167 : 65-70.
- [47] Meyer PN, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course in five adults. *Am J Clin Path* 2007;128:70-79.
- [48] Oda H, et al. Mutations of P53 gene and P53 protein expression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1995;55:658–62



- [49] Ooi A, Furge KA. Fumarate hydratase inactivation in renal tumors: HIF1 $\alpha$ , NRF2, and "cryptic targets" of transcription factors. *Chin J Cancer*. 2012 Sep;31(9):413-20.
- [50] Patard JJ, et al. Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008;123:395-400.
- [51] Palmedo G, et al. Fluorescent microsatellite analysis reveals duplication of specific chromosomal regions in papillary renal cell tumors. *Lab Invest* 1997;77:633-8.
- [52] Palmedo G, et al. Duplications of DNA sequences between loci D20S478 and D20S206 at 20q11.2 and between loci D20S902 and D20S480 at 20q13.2 mark new tumor genes in papillary renal cell carcinoma. *Lab Invest* 1999;79:311-6.
- [53] Pignot G, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007;69:230-5.
- [54] Sandberg AA. *The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia*. ed. 2, Elsevier, New York 1990.
- [55] Sanders ME, et al. Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2002;161:997-1005.
- [56] Sandlund J, et al: Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;100:556-560.
- [57] Sanjmyatav J, et al. Comparative study of renal cell carcinoma by CGH, multicolor-FISH and conventional cytogenetic banding analysis. *Oncol Rep* 2005;14:1183-7.
- [58] Schleicher C, et al. Gain of chromosome 8q: a potential prognostic marker in resectable adenocarcinoma of the pancreas? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1327-1335.
- [59] Shimazui, T., et al. Decreased expression of  $\alpha$ -catenin is associated with poor prognosis of patients with localized renal cell carcinoma. *Int. J. Cancer*, 1997;74: 523-528.
- [60] Schoenberg M, et al. Frequent loss of chromosome arms 8p and 13q in collecting duct carcinoma (CDC) of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;12:76-80.
- [61] Speicher MR, et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1994;145:356-64.
- [62] Steiner G, et al. High-density mapping of chromosomal arm 1q in renal collecting duct carcinoma: region of minimal deletion at 1q32.1-32.2. *Cancer Res* 1996;56:5044-6.
- [63] Tsuda M, et al. TFE3 fusions activate MET signaling by transcriptional up-regulation, defining another class of tumors as candidates for therapeutic MET inhibition. *Cancer Res* 2007;67:919-29.

[64] Weber RG, et al. Characterization of genomic alterations in hepatoblastomas. A role for gains on chromosomes 8q and 20 as predictors of poor outcome. *Am J Pathol.* 2000;157:571-578.

[65] Wondergem B, et al. Expression of the PTTG1 oncogene is associated with aggressive clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2012 Sep 1;72(17):4361-71.

[66] Yao M, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1569-1575.

[67] Zhuang Z, et al. Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1998 Sep;20(1):66-9.

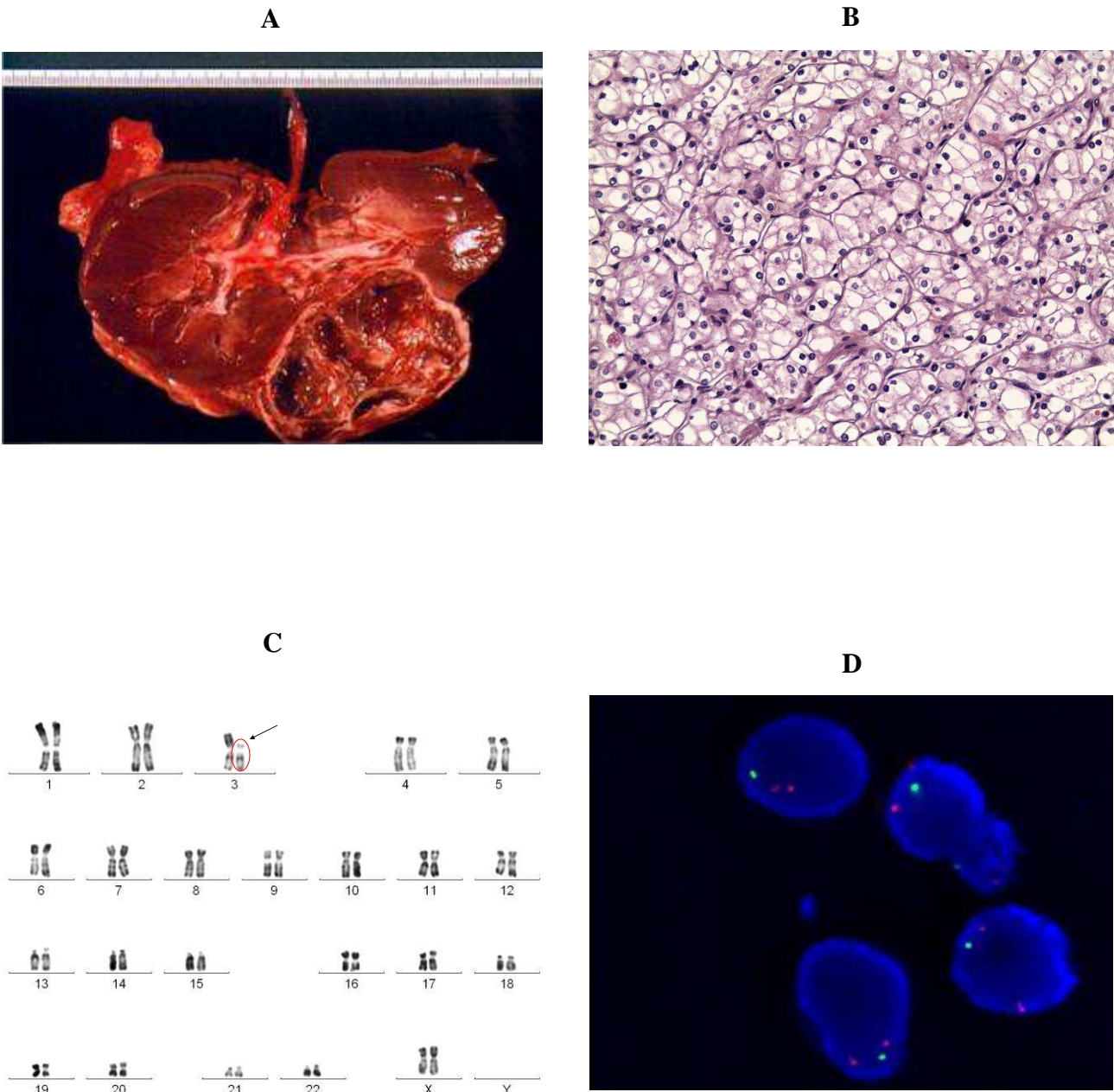
## Legends of the figures

**Figure 1 :** Clear cell renal cell Carcinoma. **A :** Macroscopic features. **B :** Histological features. **C :** R-banded karyotype showing a deletion on the short arm of one chromosome 3 (46,XX,del(3)(p13)[20], arrow). **D :** FISH (fluorescence *in situ* hybridization) analysis targeting the locus of the *VHL* gene (3p25). Heterozygous deletion of the *VHL* gene in five nuclei exhibiting a one green, two red signals hybridization pattern (LSI 3p25 – spectrum green, cen 3 – spectrum orange, Abbott-Vysis, Rungis, France).

## Légendes des figures

**Figure 1 :** Carcinome rénal à cellules claires. **A :** macroscopie. **B :** Histologie. **C :** caryotype en bandes R montrant une délétion du bras court d'un chromosome 3 (46,XX,del(3)(p13)[20], flèche). **D :** FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) ciblant le locus du gène *VHL* (3p25). Une délétion hétérozygote du gène *VHL* est présente dans les cinq noyaux dont le profil d'hybridation est un signal vert et deux signaux rouges (LSI 3p25 – spectrum green, cen 3 – spectrum orange, Abbott-Vysis, Rungis, France).

Figure 1



Type tumoral	Chromosome		Mécanismes	Autres anomalies cytogénétiques
Carcinome rénal à cellules claires	3p25 ( <i>VHL</i> ) ( <i>PTTG1</i> )	5q33.3	Délétion, mutation, méthylation Gain	+5q31-qter, -4, -9p, -14, -Y, +7, +8q
Carcinome tubulo- papillaire	7		Trisomie	-1p, -4q, -6q, +8, -9p,
	17		Trisomie	-11p, +12q, -13q, -14q,
	7q31 ( <i>c-MET</i> )		Gain	+16q, +17q21, -18,+20q,
	Y		Gain	-21q, -X
Carcinome rénal chromophile	1, 2, 6, 10, 13, 17, 21		Perte chromosomique associée	
Oncocytome rénal	1, 14		Monosomie	-X, -Y
Carcinome rénal des tubes collecteurs	1, 6, 14, 15, 22		Monosomie	-8p, -13q, -21q
Carcinome rénal associé à une translocation MiTF/TFE	1p34 ( <i>PSF-TFE3</i> )		t(X;1)(p11.2;p34)	
	1q21 ( <i>PRCC-TFE3</i> )		t(X;1)(p11.2;q21)	
	17q23 ( <i>CLTC-TFE3</i> )		t(X;17)(p11.2;q23)	
	17q25 ( <i>ASPL-TFE3</i> )		t(X;17)(p11.2;q25)	
	Xq12 ( <i>NonO-TFE3</i> )		inv(X)(p11;q12)	
	6p21 (TFEB) 11q13 (Alpha)		t(6;11)(p21;q13)	

**Table 1 :** Cytogenetic abnormalities in the histological subtypes of renal carcinoma.

**Conflits d'intérêt :** les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.